

# ¿Es posible que se genere resistencia al dolutegravir cuando se utiliza este agente en el tratamiento de primera línea?

Recibido: 10/08/2014 Aceptado: 25/08/2014

Thibault Mesplède<sup>1</sup>, Francois Raffi<sup>2</sup>, Mark A. Wainberg<sup>1</sup>.

**Resumen** Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa del VIH aprobado recientemente como tratamiento por la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos. Utilizado como parte de un tratamiento de primera línea, DTG es el único tratamiento antirretroviral frente al cual no se ha seleccionado resistencia en la clínica. Nuestra teoría es que esto se debe al prolongado tiempo de unión del DTG a la enzima integrasa así como a una capacidad de replicación muy disminuida por parte de los virus que podrían volverse resistentes al DTG. Además, conjeturamos que DTG podría ser utilizado en estrategias que apunten a la erradicación del VIH.

**Palabras clave:** integrasa del VIH, dolutegravir, resistencia, R263K, aptitud viral, erradicación del VIH.

<sup>1</sup>McGill University AIDS Centre.  
Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital.  
3755, Ch.Côte-Ste-Catherine, Montréal, QC, Canada.

E-mail: [tibo\\_mes@hotmail.com](mailto:tibo_mes@hotmail.com)

<sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Nantes University Hospital, Nantes, France.

E-mail: [francois.raffi@wanadoo.fr](mailto:francois.raffi@wanadoo.fr)

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA:

MARK A. WAINBERG.

Servicio de Infectología. HGA Dr. Juan A. Fernández.

Tel: +1-514-340-8307. Fax: +1-514-340-7537.

E-mail: [mark.wainberg@mcgill.ca](mailto:mark.wainberg@mcgill.ca)

## Introducción

El actual tratamiento del VIH incluye tres agentes antirretrovirales (ARV) usados en combinación, con frecuencia como parte de un esquema simplificado. De hecho, la introducción del tratamiento con tres ARV en 1996 generó tasas de éxito terapéutico que fueron en ascenso hasta superar el 90 %, sobre la base de la supresión de la viremia en plasma entendida como menos de 50 copias del ARN viral/ml. Este avance puede atribuirse a varios hechos:

1. Esquemas que se han simplificado, con frecuencia debido al uso de coformulaciones, algunas de las cuales sólo deben administrarse una vez por día; esto mejoró significativamente las tasas de adherencia a los tratamientos ARV.

2. Los regímenes con comprimidos se han vuelto mucho menos tóxicos y más tolerables a lo largo del tiempo; esto también mejoró la adherencia y disminuyó la probabilidad del desarrollo de resistencia a fármacos individuales utilizados para el tratamiento del VIH (1,2).

3. Los agentes terapéuticos utilizados en la actualidad son más potentes que los compuestos que se utilizaban hace solo 10 años.

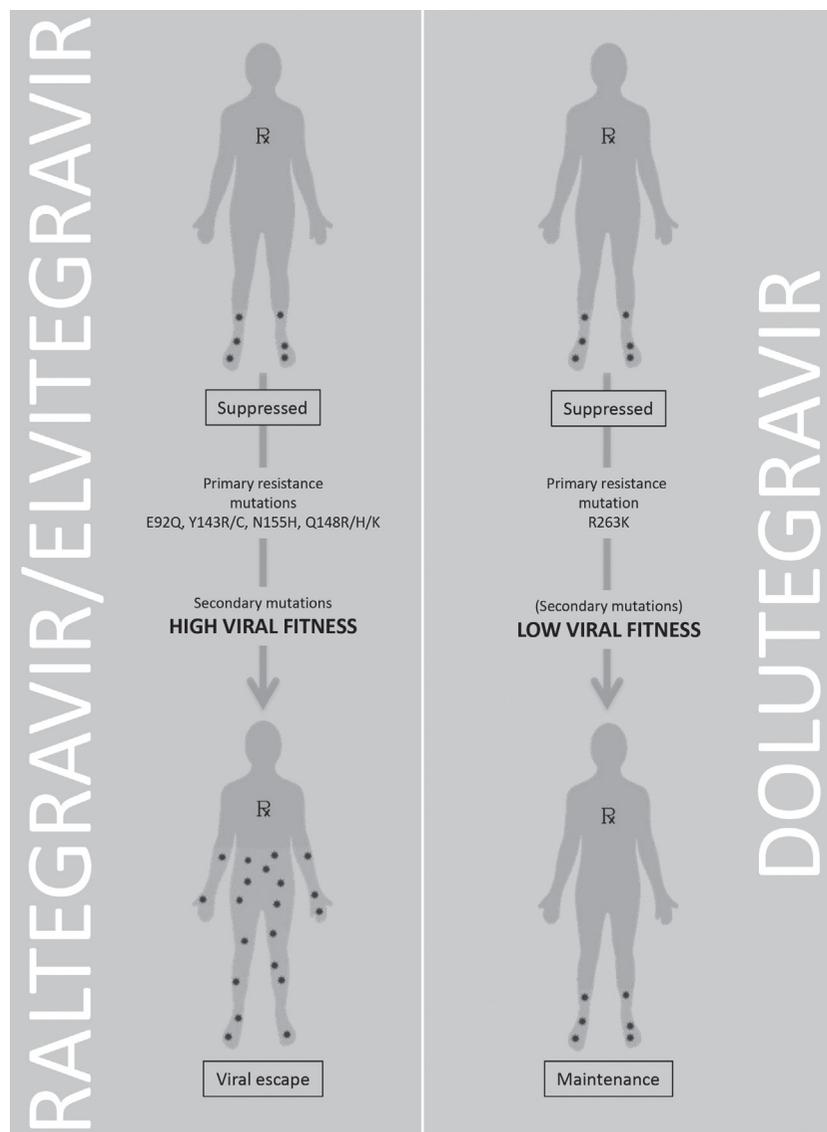
Sin duda, el uso de fármacos antirretrovirales en tratamientos de primera línea siempre ha estado asociado a algún grado de resistencia y a falla del tratamiento. En el transcurso de las últimas décadas los científicos catalogaron una amplia gama de mutaciones resistentes a los fármacos, que se encuentran dentro de cada una de las enzimas del VIH –transcriptasa inversa, integrasa y proteasa– que son el blanco del tratamiento del VIH, y han documentado de qué manera cada una de estas mutaciones podría reducir la probabilidad de una respuesta clínica favorable frente a cada agente ARV, tanto en tratamiento como en cultivos celulares (1). Además, los ensayos clínicos de fase III que condujeron a la aprobación de cada uno de los agentes antirretrovirales utilizados actualmente para el tratamiento también proporcionaron información valiosa sobre la clase de mutaciones que más probablemente se identificarían en el virus luego de un rebote viral. Esto incluye a los miembros de la familia de agentes inhibidores de la transferencia de la cadena de la integrasa, como raltegravir (RAL) y elvitegravir (EVG) (3-7).

Recientemente, se ha estudiado en investigaciones de fase III un agente denominado dolutegravir (DTG),

que ha arrojado los resultados más sólidos que se hayan obtenido hasta el momento en ensayos clínicos de VIH (8). En primer lugar, aproximadamente el 88 % de los pacientes que recibieron DTG en estos estudios logró la supresión de la carga viral con < 50 copias de ARN/ml y, además, en ninguna de las personas incluidas en estos estudios se detectaron mutaciones de resistencia que estuviera asociada al DTG o a los agentes nucleósidos utilizados conjuntamente con DTG como parte del tratamiento. Sin embargo, cabe señalar que aproximadamente el 10-15 % de los pacientes del ensayo no respondió al tratamiento y tuvo niveles detectables de carga viral plasmática, quizás por razones de no adherencia al tratamiento (9,10).

## La aptitud viral evita que el VIH-1 evada la presión del dolutegravir

La pregunta es cómo se explican estos resultados. Una de las hipótesis propuestas es que los virus que se vuelven resistentes al DTG quizás tengan una relativa incapacidad para la replicación y no pueden crecer de forma eficiente. Por consiguiente, estas variantes podrían ser indetectables en el plasma del paciente (11) (Figura 1). Se sabe, por ejemplo, que el DTG puede seleccionar una mutación en la posición R263K en el gen de la integrasa en cultivo tisular, y que esta mutación disminuye tanto la capacidad de replicación viral como la actividad enzimática de la integrasa (12). Si bien esto no es inusual, cabe señalar que se obtuvieron resultados similares con otros dos inhibidores de la integrasa aprobados, EVG y RAL (11). De hecho, en el caso de estos dos compuestos, luego de una sustitución inicial con frecuencia aparecía rápidamente una segunda mutación que tenía el doble efecto de aumentar el nivel de resistencia al fármaco, por lo general a un nivel que podría excluir cualquier otro beneficio clínico generado por el fármaco, y, al mismo tiempo, restaurar la capacidad de replicación viral hasta llevarla a un nivel cercano al de los virus en estado salvaje (Tabla 1). Sin embargo, las mutaciones secundarias seleccionadas por el DTG sólo aumentaron de manera limitada los niveles generales de resistencia a la droga pero simultáneamente afectaron de manera aún más adversa la capacidad del virus de crecer, lo cual con frecuencia generó una disminución de > 80 %, y esto estuvo acompañado por una reducción adicional de la actividad de la integrasa del VIH en ensayos bioquímicos (11,12). Estos hallazgos podrían deberse en



gran medida al hecho de que DTG tiene la capacidad de unirse a la enzima integrasa por un tiempo extremadamente prolongado que excede en varias veces la capacidad de RAL o de EVG de lograr una unión similar (13).

Cabe señalar que las mutaciones de resistencia secundaria y/o terciaria suelen desempeñar un papel compensatorio en relación con la replicación en el caso de muchos microorganismos, además del VIH, como las bacterias que son resistentes a numerosos antibióticos y los virus que demuestran resistencia frente a agentes antivirales específicos. Se han documentado mutaciones compensatorias en el VIH que aumentan simultáneamente la replicación viral y los niveles generales de resistencia al fármaco en el caso de miembros de la familia de fármacos inhibidores de la proteasa así como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (1). Sin embargo, no se ha identificado ninguna de estas mutaciones para DTG, lo cual representa una observación singular que reafirma los resultados de experimentos de selección en cultivos de tejidos que sólo generaron dos mutaciones diferentes que disminuyen la capacidad de replicación viral pero que nunca mostraron una tercera mutación compensatoria (11) en el transcurso de más de cuatro años de presión de selección en cultivo.

**Tabla 1. Mecanismos de resistencia para cada uno: DTG, RAL y EVG**

	EVG/RAL	Dolutegravir
Mecanismo E92Q	E92Q T66I/E92Q E92Q/S153A E92Q/H51Y/L768V	
Mecanismo 155H	N155H L74M/N155H E92Q/N155H	
Mecanismo Y143	Y143C Y143R T97A/Y143C	R263K M50I/R263K H51Y/R263K

### ¿Se puede usar dolutegravir en estrategias que apunten a la erradicación del VIH?

Deberíamos preguntarnos entonces qué sucederá si los virus que son resistentes al DTG no pueden ser compensados por mutaciones adicionales dentro de la integrasa y si dichos virus realmente están en una situación de gran desventaja en cuanto a su capacidad de replicación en comparación con el virus del VIH en estado salvaje. ¿Este resultado no sería aún más importante si DTG pudiera conservar una actividad antiviral clínicamente significativa a pesar de la presencia de una o dos mutaciones resistentes al fármaco? Este escenario posible justa-

mente surge del hecho de que el nivel de resistencia al DTG conferida por la combinación de dos de dichas mutaciones dentro de la integrasa es 10 veces menor y de que los resultados bioquímicos han demostrado la capacidad del DTG para unirse a la integrasa y permanecer allí durante mucho tiempo, es decir, por más de 60 horas. Además, la mutación R263K solo redujo este nivel de unión en un 50 % aproximadamente [(13), (datos no publicados)] lo que aun así es mucho más tiempo que la vida media de la afinidad de unión de RAL y EVG a la integrasa del virus salvaje. Esto indica que el desarrollo de un bajo nivel de resistencia al DTG en el tratamiento de primera línea quizás no tenga consecuencias virológicas o clínicas adversas.

¿Cómo se podría probar esta hipótesis? En primer lugar, se podría pensar en un estudio en el que se utilice DTG como monoterapia en pacientes no tratados anteriormente con antirretrovirales, si bien preferiríamos que previamente se obtuvieran resultados que prueben el concepto en modelos animales relevantes. Si los resultados obtenidos son similares a los observados en los ensayos clínicos de fase III, se habrá obtenido una validación parcial de la hipótesis que explica la ausencia de resistencia en los ensayos de fase III. No es necesario subrayar que un ensayo de monoterapia debería ir acompañado de exhaustivos análisis virológicos para detectar mutaciones resistentes. Estos análisis deben incluir el uso de la secuenciación ultrasensible para identificar las mutaciones resistentes a DTG en el ADN de las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes así como en el ARN de las muestras de plasma.

A pesar de lo antedicho, debemos destacar que parte de la validación clínica de la importancia de la mutación R263K ya se obtuvo en el estudio SAILING, que comparó RAL con DTG en pacientes que ya habían recibido tratamientos anteriores y que habían fracasado, pero que no habían sido tratados anteriormente con inhibidores de la integrasa (14). Todos los pacientes que participaron de dicho estudio tenían mutaciones asociadas a resistencias a fármacos que podrían haber afectado la actividad antiviral de múltiples ARV en los regímenes con los que fueron tratados, pero no así la actividad de los inhibidores de la integrasa. Los resultados demostraron que DTG fue superior a RAL en términos de la supresión de la carga viral en esos pacientes. De hecho, la única mutación de resistencia que apareció sólo en dos pacientes de la rama de DTG del estudio fue R263K, mientras que la falla en la rama RAL del estudio llevó a una amplia

variedad de mutaciones en la integrasa asociadas al RAL. Por otra parte, los pacientes tratados con DTG que tenían la mutación R263K continuaron en buenas condiciones clínicas.

También debemos considerar las razones por las que el tratamiento fracasó en aproximadamente 10-15 % de pacientes tratados con DTG como parte del tratamiento de primera línea. La causa más probable es la falta de adherencia de los pacientes. Sin embargo, es inconcebible que todos los pacientes que no cumplieron con el tratamiento y que tuvieron una falla terapéutica con DTG no hayan tomado la medicación el 100 % de las veces. En ese caso, ¿por qué no desarrollaron resistencia al DTG tal como sucedió en cada una de las ramas de comparación en los estudios Single, Flamingo y Spring, en donde los pacientes que fracasaron con el tratamiento desarrollaron resistencia a todos los nucleósidos que se utilizaron así como al RAL? De hecho, el desarrollo de mutaciones asociadas a RAL en el estudio Spring coincide con los resultados de otros ensayos clínicos en los que se usó RAL como tratamiento de primera línea y donde se encontraron mutaciones de resistencia en los pacientes que fracasaron con RAL. ¿Por qué los pacientes que no adhirieron al tratamiento y que fueron tratados con DTG en el tratamiento de primera línea no generaron mutaciones resistentes a ninguno de los fármacos con los que fueron tratados? La única respuesta plausible es que esto no sucedió porque la barrera de resistencia del DTG es más alta que la de todos los agentes contra el VIH desarrollados hasta la fecha. Nosotros, por supuesto, consideramos que esta situación se explica a través de la hipótesis descrita en el presente artículo.

## **Dolutegravir y otros inhibidores de la integrasa para el tratamiento de personas VIH positivas**

Por lo tanto, DTG probablemente debería ser el fármaco de elección para los pacientes que inician el tratamiento de primera línea, ya que el desarrollo de la mutación R263K y otras mutaciones posteriores quizás no tenga ningún efecto nocivo sobre el bienestar del paciente. Por el contrario, está claro que el desarrollo previo de mutaciones asociadas con la resistencia a RAL y EVG podría poner en riesgo el uso de DTG en el tratamiento de rescate, dado que los estudios Viking I, II y III demostraron que DTG no siempre resulta eficaz en el tratamiento de rescate de pacientes que fueron trata-

dos anteriormente con RAL y EVG y que fracasaron con dichos regímenes debido a la aparición de mutaciones relacionadas con la resistencia (15). Además, existen dudas respecto de que los pacientes que fracasaron con regímenes de primera línea basados en RAL o EVG logren una supresión virológica duradera cuando se utiliza DTG como parte del tratamiento de segunda línea, y probablemente sea falso suponer que los inhibidores de la integrasa pueden o deben utilizarse en forma secuencial, comenzando con un fármaco menos potente tal como RAL o EVG y luego cambiando a DTG. El tratamiento debe iniciarse con la mejor medicación aprobada.

En este sentido, cabe señalar que ninguna de las mutaciones secundarias a R263K en las posiciones H51Y, M50L o E138K ha demostrado restablecer la capacidad de replicación viral, a pesar de que estas posiblemente aumenten incrementalmente los niveles de resistencia al DTG asociada con la mutación R263K (16-18).

## Conclusiones

Tal como dijimos anteriormente, el presente artículo hace referencia a conceptos que deberían estudiarse primero en modelos animales tales como ratones humanizados infectados con VIH o macacos Rhesus infectados con el virus de inmunodeficiencia simia (VIS).

A pesar de que algunos profesionales médicos han experimentado con monoterapia en el pasado y probablemente lo vuelvan a hacer, es probable que la justificación para dichos estudios provenga primero de ensayos clínicos en los que primero se suprime a los pacientes con DTG más otros dos agentes y luego se los mantiene con monoterapia con DTG.

Se podría argumentar que el desarrollo de mutaciones compensatorias asociadas al DTG es sólo una cuestión de tiempo. La hipótesis presentada en este artículo se torna más atractiva con cada día que pasa sin que se desarrolle resistencia al DTG en tratamiento de primera línea. Entre otros aspectos deberíamos destacar que el hecho de que no se desarrolle resistencia al DTG ni se produzca un rebote en la carga viral de pacientes tratados con DTG podría posiblemente llevar a que las personas tratadas con DTG no puedan transmitir el virus a terceros (19,20). Si esto fuera así, tendría consecuencias muy importantes tanto para el futuro de la transmisión del VIH como para la sustentabilidad de la epidemia. Para alcanzar este resultado tan positivo posiblemente sea necesario que todas las personas que se infecten con VIH en el futuro, en todo el mundo, sean tratadas con DTG como parte del tratamiento de primera línea.

### Agradecimientos

Le agradecemos a Diane N. Singhroy por su ayuda con las ilustraciones.

## Referencias

- 1) Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. *N Engl J Med* 2011; 365 (7): 637-46.
- 2) Gupta R. K.; Jordan, M. R.; Sultan, B. J.; Hill, A.; Davis, D. H.; Gregson, J.; Sawyer, A. W.; Hamers, R. L.; Ndembi, N.; Pillay, D.; Bertagnolio, S., Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet* 2012.
- 3) Mesplede, T.; Quashie, P. K.; Wainberg, M. A., Resistance to HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS* 2012, 7, (5), 401-8.
- 4) Ni, X. J.; Delelis, O.; Charpentier, C.; Storto, A.; Collin, G.; Damond, F.; Descamps, D.; Mouscadet, J. F., G140S/Q148R and N155H mutations render HIV-2 Integrase resistant to raltegravir whereas Y143C does not. *Retrovirology* 2011, 8, 68.
- 5) Sax, P. E.; DeJesus, E.; Mills, A.; Zolopa, A.; Cohen, C.; Wohl, D.; Gallant, J. E.; Liu, H. C.; Zhong, L.; Yale, K.; White, K.; Kearney, B. P.; Szwarcberg, J.; Quirk, E.; Cheng, A. K., Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012, 379, (9835), 2439-48.
- 6) DeJesus, E.; Rockstroh, J. K.; Henry, K.; Molina, J. M.; Gathe, J.; Ramanathan, S.; Wei, X.; Yale, K.; Szwarcberg, J.; White, K.; Cheng, A. K.; Kearney, B. P., Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379, (9835), 2429-38.
- 7) Molina, J. M.; Lamarca, A.; Andrade-Villanueva, J.; Clotet, B.; Clumeck, N.; Liu, Y. P.; Zhong, L.; Margot, N.; Cheng, A. K.; Chuck, S. L., Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experi-

- enced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12, (1), 27-35.
8. Raffi, F.; Wainberg, M. A., Multiple choices for HIV therapy with integrase strand transfer inhibitors. *Retrovirology* 2012, 9, (1), 110.
  9. Raffi, F.; Rachlis, A.; Stellbrink, H. J.; Hardy, W. D.; Torti, C.; Orkin, C.; Bloch, M.; Podzamczar, D.; Pokrovsky, V.; Pulido, F.; Almond, S.; Margolis, D.; Brennan, C.; Min, S., Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013, 381, (9868), 735-43.
  10. Feinberg, J.; Gallant, J.; Hagins, D.; Anderson, M.; Jeantils, V.; Sutton, S.; Ando, D.; Sax, P.; Zimmerman, H. In *Once-Daily Dolutegravir (DTG) is Superior to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) in Antiretroviral-Naïve Adults: 48 Week Results from FLAMINGO (ING114915)*. , Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Denver, Colorado, U.S.A, 2013; Denver, Colorado, U.S.A, 2013.
  11. Mesplede, T.; Quashie, P. K.; Osman, N.; Han, Y.; Singhroy, D. N.; Lie, Y.; Petropoulos, C. J.; Huang, W.; Wainberg, M. A., Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. *Retrovirology* 2013, 10, 22.
  12. Quashie, P. K.; Mesplede, T.; Han, Y. S.; Oliveira, M.; Singhroy, D. N.; Fujiwara, T.; Underwood, M. R.; Wainberg, M. A., Characterization of the R263K mutation in HIV-1 integrase that confers low-level resistance to the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir. *J Virol* 2012, 86, (5), 2696-705.
  13. Hightower, K. E.; Wang, R.; Deanda, F.; Johns, B. A.; Weaver, K.; Shen, Y.; Tomberlin, G. H.; Carter, H. L., 3rd; Broderick, T.; Sigethy, S.; Seki, T.; Kobayashi, M.; Underwood, M. R., Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55, (10), 4552-9.
  14. Cahn, P.; Pozniak, A. L.; Mingrone, H.; Shuldyakov, A.; Brites, C.; Andrade-Villanueva, J. F.; Richmond, G.; Buendia, C. B.; Fourie, J.; Ramgopal, M.; Hagins, D.; Felizarta, F.; Madruga, J.; Reuter, T.; Newman, T.; Small, C. B.; Lombaard, J.; Grinsztejn, B.; Dorey, D.; Underwood, M.; Griffith, S.; Min, S., Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013, 382, (9893), 700-8.
  15. Underwood MR; Vavro, C.; Haney, R.; J., H. In *Epidemiology of dolutegravir (DTG) resistance in ≈700 raltegravir-resistant isolates*, International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. June 4-8, 2013. Toronto, Canada - Abstract 85. , 2013; 2013.
  16. Wares, M.; Mesplede, T.; Quashie, P. K.; Osman, N.; Han, Y.; Wainberg, M. A., The M50I polymorphic substitution in association with the R263K mutation in HIV-1 subtype B integrase increases drug resistance but does not restore viral replicative fitness. *Retrovirology* 2014, 11, 7.
  17. Mesplede, T.; Osman, N.; Wares, M.; Quashie, P.; Hassounah, S.; Anstett, K.; Han, Y.; Singhroy, D.; Wainberg, M., The addition of a mutation at position E138K to R263K in HIV integrase increases levels of resistance against dolutegravir but fails to restore activity of the HIV integrase enzyme and viral replication capacity. . *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (accepted for publication).
  18. Quashie, P. K.; Mesplede, T.; Han, Y. S.; Veres, T.; Osman, N.; Hassounah, S.; Sloan, R. D.; Xu, H. T.; Wainberg, M. A., Biochemical analysis of the role of G118R-linked dolutegravir drug resistance substitutions in HIV-1 integrase. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57, (12), 6223-35.
  19. Cohen, M. S.; Chen, Y. Q.; McCauley, M.; Gamble, T.; Hosseinipour, M. C.; Kumarasamy, N.; Hakim, J. G.; Kumwenda, J.; Grinsztejn, B.; Pilotto, J. H.; Godbole, S. V.; Mehendale, S.; Chariyalertsak, S.; Santos, B. R.; Mayer, K. H.; Hoffman, I. F.; Eshleman, S. H.; Piwowar-Manning, E.; Wang, L.; Makhema, J.; Mills, L. A.; de Bruyn, G.; Sanne, I.; Eron, J.; Gallant, J.; Havlir, D.; Swindells, S.; Ribaud, H.; Elharrar, V.; Burns, D.; Taha, T. E.; Nielsen-Saines, K.; Celentano, D.; Essex, M.; Fleming, T. R., Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011, 365, (6), 493-505.
  20. Quinn, T. C.; Wawer, M. J.; Sewankambo, N.; Serwadda, D.; Li, C.; Wabwire-Mangen, F.; Meehan, M. O.; Lutalo, T.; Gray, R. H., Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000, 342, (13), 921-9.

## ***Is resistance to Dolutegravir possible when this drug is used in first-line therapy?***

**Summary** *Dolutegravir (DTG) is an HIV integrase inhibitor that was recently approved for therapy by the Food and Drug Administration in the United States. When used as part of first-line therapy, DTG is the only HIV drug that has not selected for resistance mutations in the clinic. We believe that this is due to the long binding time of DTG to the integrase enzyme as well as greatly diminished replication capacity on the part of viruses that might become resistant to DTG. We further speculate that DTG might be able to be used in strategies aimed at HIV eradication..*

**Key words:** *integrase; dolutegravir; resistance; R263K; viral fitness; eradication*